

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**208 007 B**

(21) A bejelentés száma: 6459/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 10. 16.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
89/13545 1989. 10. 17. FR

(40) A közzététel napja: 1991. 05. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 07. 28. SZKV 93/07

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 401/06**

C 07 D 401/08  
C 07 D 401/10  
C 07 D 409/14  
C 07 D 409/12  
C 07 D 295/125  
C 07 D 295/135  
C 07 D 211/86  
C 07 D 211/76  
C 07 D 409/04  
A 61 K 31/44

(72) Feltalálók:

Clemence, Francois, Párizs (FR)  
Fortin, Michel, Párizs (FR)  
Le Martret, Odile, Párizs (FR)

(73) Szabadalmas:

Roussel-Uclaf, Romainville (FR)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54) **Eljárás új piridonszármazékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó  
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

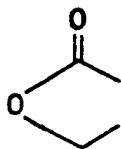
A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű piridonszármazékok, racém, enantiomer és diasztereoizomer formáik, savaddíciós sóik és ezeket hatóanyagként tartalmazó opiát receptorok iránti affinitással bíró, a központi idegrendszerre analgetikus hatást kifejtő, diuretikus, antiaritmiás, agyi anti-ischémiás és vérnyomáscsökkentő hatású gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

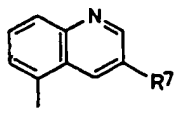
– vagy E és G együtt egy (2) általános képletű csoportnak

vagy – R hidrogénatom jelentése esetén – ennek (3) általános képletű tautomerjének megfelelő vagy egy (4) vagy (5) általános képletű csoport, ahol

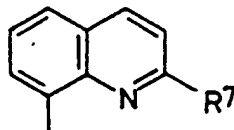
– R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 2–6 szénatomos alkenilcsoport, amelyek



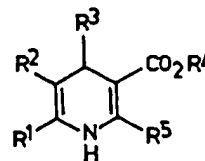
(a)



(b)



(d)



(1)

adott esetben egy fenil- vagy egy naftilcsoporttal lehetnek helyettesítve,

– Y jelentése adott esetben halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen naftil- vagy benzo[b]tienil-csoport, vagy

– E jelentése  $\text{CO}_2\text{R}_3$  csoport, ahol

–  $\text{R}_3$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az (I) általános képletben E és G jelentése a következő:

– vagy E és G együtt egy (2) általános képletű csoportnak vagy – R hidrogénatom jelentése esetén – ennek (3) általános képletű tautomerjének megfelelő vagy egy (4) vagy (5) általános képletű csoport, ahol

– R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 2–6 szénatomos alkenilcsoport, amelyek adott esetben egy fenil- vagy egy naftilcsoporttal lehetnek helyettesítve,

– Y jelentése adott esetben halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen naftil- vagy benzo[b]tienil-csoport, vagy

– E jelentése  $\text{CO}_2\text{R}_3$  csoport, ahol

–  $\text{R}_3$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

– G jelentése  $\text{CH(R)-Y}$  általános képletű csoport, ahol Y és R jelentése az előzőekben megadott;

– A jelentése 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy

– egy (6) általános képletű csoport, ahol

– B jelentése fenil-, naftil vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

–  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  a közrezárt nitrogénatommal együtt pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, piperazino-, morfolino- vagy tiomorfolinocsoportot alkot.

A fenti (I) általános képletű vegyületek mindegyike racém, enantiomer és diasztereoizomer formában lehet, továbbá előfordulhatnak ásványi és szerves savakkal alkotott addíciós sóik formájában.

Az A helyettesítő cikloalkilcsoport jelentései közül előnyösek az 5 és 6 szénatomos cikloalkilcsoportok.

Az 1–7 szénatomos alkilcsoport megjelölés, különösen a B helyettesítő jelentésében előnyösen metil-, etil-, propil vagy izopropilcsoportot jelöl, de jelenthet például butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil- vagy pentilcsoportot is.

Az egyenes vagy elágazó láncú (2–6 szénatomos) alkenilcsoport, megjelölés előnyösen vinil-, allil-, 1-propenil-, butenil- vagy pentenilcsoportot jelöl.

Az (I) általános képletű vegyületekben és a leírás további részeiben

– G jelentése  $\text{CH(R)-Y}$  általános képletű csoport, ahol Y és R jelentése az előzőekben megadott;

– A jelentése 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy

egy (6) általános képletű csoport, ahol

– B jelentése fenil-, naftil- vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

–  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  a közrezárt nitrogénatommal együtt pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, piperazino-, morfolino- vagy tiomorfolinocsoportot alkot.

– halogénatom megjelölésén elsősorban klóratomot értünk, de a halogénatom megjelölés jelenthet fluor-, bróm- vagy jódatomot is.

Az (I) általános képletű vegyület ásványi vagy szerves savakkal alkotott sói lehetnek például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, salétromsavval, kénsavval, foszforsavval, propionsavval, ecetsavval, hangyasavval, benzoészavval, maleinsavval, fumársavval, borostyánkőssavval, borkőssavval, citromsavval, oxálsavval, glioxilsavval, aszparaginsavval, aszkorbinsavval, alkil-monoszulfonsavval, például metánszulfonsavval, etánszulfonsavval vagy propánszulfonsavval, alkil-diszulfonsavval, például metándi-szulfonsavval,  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -etándi-szulfonsavval, aril-monoszulfonsavval, például benzolszulfonsavval vagy aril-diszulfonsavval alkotott sók.

Ha A jelentése (6) általános képletű csoport, az (I) általános képletű vegyület a (8) vagy (9) képleteknek megfelelő egységet tartalmazhat.

A találmány szerint előállított vegyületek közül külön megemlíti azokat a vegyületeket, amelyekben A,  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  jelentése az előzőekben megadott, és E és G együttes jelentése

a) (10) általános képletű csoport vagy annak (3) általános képletű tautomerje,

b) (4) általános képletű csoport vagy

c) (11) általános képletű csoport,

ahol Y jelentése az előzőekben megadott,

továbbá az ( $\text{I}_B$ ) általános képletnek megfelelő vegyületeket, amelyekben  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ , A, R és Y jelentése az előzőekben megadott, a fenti (I) általános képletű vegyületek racém, enantiomer és diasztereoizomer formáit, valamint az (I) általános képletű vegyületek ásványi és szerves savakkal alkotott savaddíciós sóit.

A találmány szerint előállított vegyületek közül külön kiemeljük az alábbi vegyületeket:

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (B izomer),

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-2-piperidinon (A izomer),

[transz,(±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon (A izomer),

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil]-2-piperidinon (A izomer),

(1S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-metil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
 (1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-etil-1-(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-2-piperidinon (A izomer),  
 (1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-3-(2-propenil)-2-piperidinon (A izomer),  
 etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil]-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát,  
 etil-(S)-3-[(benzo(b)ien-4-il)-acetil]-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát,  
 etil-(S)-3-[(4-trifluor-metil-fenil)-acetil]-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát  
 valamint ezek megfelelő sóit.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

a) az (IB) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben A, Y, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése a tárgyi körben megadott – egy (II) általános képletű diamint – amelyben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű akrilsav-észterrel reagáltatunk – a képletben R<sub>3</sub> jelentése a tárgyi körben megadott –, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet – amelyben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R és Y jelentése a tárgyi körben megadott és M jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom –, és kívánt esetben

b) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VII) általános képletű vegyületek vagy G és E együttes jelentésében (3) általános képletű csoportot tartalmazó tautomerjük előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (IB) általános képletű vegyületen gyűrűzást hajtunk végre, majd kívánt esetben

c) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VIII) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű termék nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját redukciós reakciónak tesszük ki, vagy

d) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IX) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű termék a nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját katalitikusan hidrogénezünk, és kívánt esetben

e) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó R helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítővel bíró (X) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (IX) általános képletű vegyületet – adott esetben erős bázissal – a megfelelő anionná alakítunk, amelyet olyan reagenssel reagáltatunk, amely az R csoport bevitelére képes

– R jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve a hidrogénatom jelentést –, vagy kívánt esetben

f) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó R helyén hidrogénatommal bíró (X) általános képletű

vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott, de R jelentése hidrogénatom – egy (VIII) általános képletű vegyületet redukálunk,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet ásványi vagy szerves savval reagáltatva sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósítási módja a következő:

– A (II) általános képletű diaminnak a (III) általános képletű akrilsav-észterrel – amelyben R<sub>3</sub> jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, mint például az etil- vagy metilcsoport, de lehet butil-csoport is – való kondenzálását oldószeres közegben végezzük, oldószerként például alkoholt, így etanolt, metanolt vagy butanolt alkalmazunk, először az oldatot mintegy 10 °C hőmérsékletre hűtjük le, majd keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, hogy a (IV) általános képletű vegyület képződéséhez vezető addíciós reakció lejártsódjon.

– Az (IB) általános képletű amid előállítására szolgáló reakcióban a (IV) általános képletű szekunder amin acilezését szokásos eljárásokkal végezzük, például (V) általános képletű savat alkalmazunk – amelyben M jelentése hidroxilcsoport – N,N'-karbonil-diimidazol vagy ciklohexil-karbodiimid jelenlétében, vagy alkalmazhatjuk a (V) általános képletű sav halogénidjét is – ahol M jelentése halogénatom, például klóratom –, a reagáltatást szokásosan alkalmazott eljárásokkal végezzük szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy klórozott oldószerben, például metilén-kloridban, keverés mellett szobahőmérsékleten.

– Az (IB) általános képletű vegyületnek a megfelelő (VII) általános képletű vegyületté történő gyűrűzárását lúgos közegben, például nátrium- vagy kálium-hidrid vagy -alkoholát, például kálium- vagy nátrium-terc-butilát jelenlétében végezzük oldószerben, például tetrahidrofuránban, toluolban vagy éterben. A reakcióelegyet először lassan 12–15 °C hőmérsékletre hűtjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük vagy visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk.

– A (VII) általános képletű vegyületnek a (VIII) általános képletű vegyületté való redukálását végrehajthatjuk például a (VII) általános képletű vegyület oxofunkciós csoportjának hidrazonná való alakításával, például aril-szulfonil-hidrazinnal, így p-toluolszulfonil-hidrazinnal való reagáltatásával szerves oldószerben, például ecetsavban, vagy egy alkoholban, mint például metanolban vagy etanolban, szobahőmérsékleten.

A redukált (VIII) általános képletű vegyületet a hidrazon köztitermék bontásával állíthatjuk elő, a bontást például nátrium- vagy kálium-alkoholát, például nátrium-etilát vagy nátrium- vagy kálium-metilát vagy -butilát alkalmazásával végezzük, a reagáltatást hidroxilezett oldószerben, például meleg etilén-glikolban végezzük mintegy 120–160 °C hőmérsékleten.

– A (VIII) általános képletű vegyületnek egy (IX) általános képletű vegyületté való redukálását például az etilén funkció katalitikus hidrogénezésével végezzük halogén-hidrogénsav, például hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid jelenlétében. A reagáltatást al-

koholban, például etanolban, vagy ecetsavban vagy sav-észterben, például etil-acetátban végezzük platina-oxid jelenlétében, szobahőmérsékleten.

A (VIII) általános képletű vegyületnek (IX) általános képletű vegyületté való redukálását végezhetjük vegyes hidrid, például nátrium-bór-hidrid alkalmazásával is, szerves oldószerben, például rövidszénláncú alkoholban, előnyösen etanolban.

Erős bázisként előnyösen alkálifém-alkoholátot, például kálium-(terc-butilát)-ot alkalmazunk.

Az R csoportot a (IX) általános képletű vegyületbe bevinni képes szerként alkalmazhatunk alkil-szulfonátot vagy előnyösen halogenidet.

Alkil-szulfonátként mezilátot, előnyösen tozilátot alkalmazunk. Halogenidként alkalmazhatunk kloridot, de előnyösen bromidot vagy jodidot alkalmazunk.

Az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív formái a racém elegyek szokásos módon végrehajtott rezolválásával állíthatók elő.

Az előzőekben meghatározott (I) általános képletű vegyületek, valamint savaddíciós sóik hasznos farmakológiai jellemzőkkel bírnak. Erős affinitással bírnak az opiát receptorok iránt, nevezetesen a kappa receptorok iránt, és a központi idegrendszerre analgetikus hatást fejtenek ki.

Diuretikus, antiaritmiás, agyi anti-ischémiás és vérnyomáscsökkentő jellemzőkkel is bírnak.

Ezek a jellemzők megalapozzák az előzőekben meghatározott (I) általános képletű vegyületek, minden lehetséges racém és optikailag aktív izomer formájuk, valamint gyógyászati célra alkalmas ásványi és szerves savakkal alkotott sóik gyógyászati célra való felhasználását, különösen alkalmasak gyógyászati készítmények hatóanyagaként az alábbi, az (I) általános képlet körébe tartozó vegyületek:

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (B izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
[transz,(±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-metil-1-((1-pirrolidinil)-metil)-propil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(benzo-(b)-tien-4-il)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-metil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-etil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-3-(2-propenil)-2-piperidinon (A izomer),  
etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil]-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil/-amino]-propanoát,  
etil-(S)-3-[(benzo(b)ien-4-il)-acetil]-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil/-amino]-propanoát,  
etil-(S)-3-[(4-trifluor-metil-fenil)-acetil]-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil/-amino]-propanoát,  
valamint gyógyászati célra alkalmas sóik.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények mindenféle fájdalom csökkentésére alkalma-

sak, például izom, ízületi vagy ideg eredetű fájdalmak csökkentésére.

Alkalmazhatók a találmány szerint előállított gyógyászati készítmények fogfájás, migrén és övsömör kezelésére, intenzív fájdalmak kezelésére, különösen olyanokéra, amelyek perifériás analgetikumokkal szemben ellenállóak, például daganatos folyamatokban, pankreatitisz kezelésére, vese- és epegyógyászati esetén, továbbá posztoperatív és poszttraumatikus fájdalmak kezelésére.

Használhatók a találmány szerint előállított gyógyászati készítmények ischémiás eredetű agyi elégtelenség kezelésére, valamint a memória és koncentrációképesség rendellenességeinek kezelésére.

A találmány szerint előállított készítmények adagolása az adagolás módjától, a kezelendő kórtól és a kezelendő személytől függ.

Például, felnőtt esetén orális adagolás mellett naponta 20–400 mg, parenterális adagolás mellett naponként 5–100 mg hatóanyagot adagolunk.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények aritmia kezelésére is alkalmasak.

Az alkalmas dózis a konkrétan használt származéktól, a kezelendő személytől és az elérendő hatástól függően például naponta 50 mg és 1 g közötti.

Orális adagolás mellett a hatóanyagot adagolhatjuk napi 200–800 mg dózisban, például ventrikuláris, szupraventrikuláris és junkcionális aritmia esetén, a fenti dózis mintegy 3–12 mg/testtömeg kg-nak megfelelő.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények alkalmazhatók hiponatrémia helyzetek kezelésére, továbbá rendellenes vízvisszatartás esetén, például ödémás szindrómák, szívelégtelenség, bizonyos típusú obezitások, cirrózis esetén, valamint súlyos és nehezen kezelhető ödémák, például agyi ödémák és pangásos szívelégtelenség esetén. Alkalmazhatók a találmány szerint előállított gyógyászati készítmények artériás magas vérnyomás hosszú időtartamú kezelésében is.

A hatóanyag napi dózisa változó. Orális adagolás esetén például 10 és 100 mg/nap dózis között változó.

A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületeket, valamint gyógyászati célra alkalmas szerves és ásványi savakkal alkotott sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása is.

Ezek a készítmények szilárdak vagy folyékonyak lehetnek, előállíthatunk a humán gyógyászatban jelenleg ismert bármely formájú készítményt, például sima vagy cukorral bevont tablettákat, kapszulákat, granulátumokat, kúpokat, injektálható készítményeket, kenőcsöket, krémeket, géleket és aeroszolos készítményeket, a készítményeket a szokásosan alkalmazott eljárás szerint készítjük. A hatóanyagot a gyógyászati készítmények előállítása során általában alkalmazott segédanyagokkal elegyítjük, alkalmazhatunk például talkumot, gumiarábikumot, laktózt, keményítőt, magnézium-sztearátot, kakaóvaját, vizes vagy nemvizes hordozóanyagokat, állati vagy növényi eredetű zsírszerű anyagokat, paraffinszármazékokat, glikolokat, különféle nedvesítő-, diszpergáló- vagy emulgeálószerkeket, tartósítóanyagokat.

A kiindulási anyagok egy része ismert: különösen ismertek a (IIa) általános képletű vegyületek – a képletben Aa jelentése ciklohexilencsoport, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott. Ilyen, (IIa) általános képletű vegyületeket ismertetnek például a 728 779 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, valamint a C. A. 72 78 895p és a C. A. 52 5460f számú referenciákban.

További ismert kiindulási anyagok a (IIb) általános képletű vegyületek – a képletben Ab jelentése (14) általános képletű csoport, ahol Bb jelentése fenilcsoport, és a (15) általános képletű pirrolidinil-csoportot jelent. Ezeket a (IIb) általános képletű vegyületeket például a C. A. 74 141 412a, a C. A. 102 149 185a és a C. A. 84 121 724 g referenciákban ismertetik.

A kiindulási anyagok egy része új, ezen kiindulási anyagok előállítására példákat mutatunk be anélkül, hogy az előállítás bemutatása terén a teljességre törekednénk:

– az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése (6) általános képletű csoport és B jelentése az előzőekben megadott, előállíthatjuk például egy (F) általános képletű vegyületnek – a képletben B jelentése az előzőekben megadott, Hal jelentése halogénatom – ammónium-hidroxiddal való reagáltatásával, így egy (G) általános képletű vegyületet kapunk – a képletben Hal és B jelentése az előzőekben megadott –, amelyet egy (H) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott –, majd a kapott (K) általános képletű vegyület – a képletben B, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott – amid funkciós csoportját ismert eljárásokkal redukáljuk, így a megfelelő (II) általános képletű vegyületet nyerjük.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése 3–7 szénatomos cikloalkilencsoport, előállíthatjuk például kereskedelmi forgalomban kapható benzil-aminból, amelyet például ciklohexil-oxiddal reagáltatunk vizes közegben, majd az így kapott (L) képletű vegyületet például klór-szulfonsavval reagáltatjuk metilén-klorid jelenlétében, és a kapott (M) képletű vegyületet például vizes közegben nátrium-karbonáttal reagáltatva (N) képletű vegyületté alakítjuk, amelyet ammónium-klorid jelenlétében egy (H) általános képletű aminnal reagáltatva – a képletben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése az előzőekben megadott – az (O) általános képletű vegyületet nyerjük, amelyből katalitikus hidrogénezéssel eltávolítjuk a benzilcsoportot, így nyerjük a megfelelő (II) általános képletű vegyületet.

Más (II) általános képletű vegyületek hasonló eljárásokkal, szakember számára ismert módon állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárás (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű vegyületei újak.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

#### 1. példa

Etil-[transz,(±)]-3-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-/(3,4-diklór-fenil)-acetil/-amino]-propanoát előállítása

A) lépés: Etil-[transz,(±)]-3-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-amino]-propanoát előállítása

8,4 g 2-(1-pirrolidinil)-ciklohexán-amin 50 ml etanolban készült 10 °C hőmérsékletre hűtött oldatához 30 perc alatt hozzáadunk 50 ml etanolban oldott 5,4 ml etil-akrilátot. Az elegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük majd szárazra pároljuk. 12,7 g terméket gyűjtünk össze, ezt ebben az állapotában használjuk a következő reakciólépésben.

IR spektrum: (CHCl<sub>3</sub>)

–C– 1726 cm<sup>-1</sup>

||

O

–N– 3260 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1,25 (t) –COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

15

4,13 (q)

2,52

(16) képletű csoport (axiális)

0,95–3,0 egyéb protonok

B) lépés: Etil-[transz,(±)]-3-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-/(3,4-diklór-fenil)-acetil/-amino]-propanoát előállítása

20

10,65 g 3,4-diklór-fenil-ecetsav, 8,40 g karbonil-diimidazol és 70 ml vízmentes tetrahydrofuran elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. 12,65 g, az A) lépésben előállított terméket 70 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk, és az oldatot 10 perc alatt a fenti oldathoz adjuk. Az elegyet 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk, 120 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 2x70 ml vízzel mossuk, szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó 22 g anyagot szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és trietil-amin 97:3 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 17,6 g cím szerinti terméket nyerünk, ezt a következő lépésben használjuk fel.

35

IR-spektrum:

1725 cm<sup>-1</sup> –C– észter-rész

||

O

1730 cm<sup>-1</sup> tercier amid

40

#### 2. példa

[Transz,(±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2,4-piperidindion és hidrogén-kloridjának előállítása

45

a) A bázis előállítása

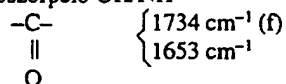
15,14 g, az 1. példa szerint előállított anyagot 50 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk, és az oldatot 15 perc alatt keverés közben hozzáadjuk 2,4 g 50%-os olajos nátrium-hidrid 100 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült 0 °C hőmérsékletű szuszpenziójához. Az adagolás során az elegy hőmérsékletét 0 és +5 °C között tartjuk. Az elegyet 1 óra 45 percen át keverjük, ezalatt a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd további 2 órán át folytatjuk a keverést szobahőmérsékleten – hidrogéngáz fejlődése figyelhető meg –, majd az elegyet vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 150 ml jeges vízben vesszük fel. Az oldatot 2x100 ml dietil-éterrel extraháljuk, a vizes fázist 5 ml ecetsavval meg-savanyítjuk, majd 2,5 g kálium-karbonátot adunk az

elegyhez, és szobahőmérsékleten addig keverjük, amíg kristályosodás nem következik be. A kristályokat elkülönítjük, 3×20 ml vízzel, majd 3×20 ml dietil-éterrel mossuk és a terméket vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 11,75 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában.

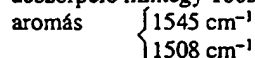
Op.: 133 °C

IR-spektrum (nujol)

Abszorpció OH/NH



abszorpció mintegy 1603 cm<sup>-1</sup> (F komplex)



b) Hidrogén-klorid-só előállítás

1,756 g, az a) lépés szerint előállított bázist 10 ml meleg 95%-os etanolban oldunk, az oldhatatlan részeket szűrjük, 3×1 ml, forrásban lévő 95%-os etanollal, majd 1 ml, 5,75 n hidrogén-kloridos etanollal öblítjük. Az elegyet 20 °C hőmérsékletre hűtjük, 1 órán át keverjük, a kivált anyagot elkülönítjük, 2×1 ml 95%-os etanollal, 2×1 ml 100%-os etanollal, majd 3×5 ml dietil-éterrel mossuk. A terméket 70 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Így 1,484 g kívánt terméket nyerünk.

Op.: >> 260 °C

Elemzési eredmények a C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·xHCl képlet alapján:

számított:

C% = 56,58, H% = 6,10, N% = 6,28, Cl% = 23,85; talált:

C% = 56,5, H% = 6,2, N% = 6,2, Cl% = 23,6.

NMR DMSO (250 MHz)

4,38 (m) (17) képletű csoport (axiális)

3,66 (dt, j = 3,5 11 és 11) (18) képletű csoport (axiális)

2,64 (m) 1H } az egyéb, a nitrogénhez  
2,84 (m) 1H } α helyzetű hidrogének  
3,2–3,6 }  
7,27 (dd), 1H } aromások  
7,47 2H }  
1,2–2,2 } egyéb protonok.

3. példa

[Transz, (±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-5,6-dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

A) lépés: 4-metil-benzolszulfonsav [transz, (±)]-2-[3-(3,4-diklór-fenil)-2-oxo-1-/2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-hidrazidjának előállítása

5 g, a 2. példa szerint előállított bázis, 2,95 g p-toluolszulfonsav-hidrazid és 25 ml ecetsav elegyét 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 150 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatot, majd 50 ml dietil-étert adunk, és a keverést szobahőmérsékleten 2 órán át folytatjuk.

A kivált szilárd anyagot elkülönítjük, 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal, 5 ml dietil-éterrel, majd

15%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, végül dietil-éterrel mossuk. A terméket 20 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Így 6,25 g terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja mintegy 200 °C. Ezt az anyagot ebben a formájában alkalmazzuk a következő reakciólépésben.

IR spektrum: (CHCl<sub>3</sub>)

—SO<sub>2</sub>— 1336–1165 cm<sup>-1</sup>

>C=O 1627 cm<sup>-1</sup>

10 >C=C< 1601, 1545, 1490, 1474 cm<sup>-1</sup> egység

>C=N—

=C—NH— mintegy 3360 cm<sup>-1</sup> komplex

15 B) lépés: [Transz, (±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-5,6-dihidro-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

a) Bázis előállítása

28 ml 100%-os etanolhoz 30 perc alatt 20–35 °C hőmérsékleten 0,65 g fémnátriumot adunk, majd az elegyet 60 °C hőmérsékletre melegítjük, és hozzáadunk 5,64 g, az A) lépés szerint előállított terméket, valamint 22 ml etilén-glikolt. Az elegyről az etanolt légköri nyomáson lepároljuk, majd az elegyet 30 percig 160 °C hőmérsékleten tartjuk, míg a reakcióközegben a gázkepződés megszűnik. Az elegyet 20 °C hőmérsékletre hűtjük, metilén-kloriddal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, szűrjük majd vákuumban száraza pároljuk. 3,78 g terméket nyerünk bázis formájában. 1,319 g kapott bázist szilícium-dioxidon kromatografálunk, eluensként 0,5% trietil-amint tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk.

b) Fumarátsó előállítása

0,63 g, az előzőek szerint kromatográfiás úton nyert terméket 5 ml etanolban oldunk, és az oldathoz 248 mg fumársavat adunk, majd az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. 20 °C hőmérsékleten a szilárd anyagot elkülönítjük, 3×0,5 ml etanollal, majd 3×5 ml dietil-éterrel mossuk, ezután szárítjuk. Így 0,681 g kívánt terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 202 °C.

Elemzési eredmények a C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1,5 (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) képlet alapján:

számított:

45 C% = 57,14, H% = 5,68, N% = 4,94, Cl% = 12,49; talált:

C% = 57,1, H% = 5,9, N% = 4,9, Cl% = 12,5.

NMR CDCl<sub>3</sub> (250 MHz)

6,59 (t, j, mintegy 4,5) HC=C<

50 7,50 (d) }  
7,32 (d) } 3H aromások  
7,23 (dd) }

4,47(dt) (17) képletű csoport (axiális) (transz izomer)

55 3,30(m) (19) képletű csoport

2,25–2,80 7H, a pirrolidin N-hez α-helyzetű —CH<sub>2</sub>—, | | |

(16) képletű csoport és —CH<sub>2</sub>—C=C—C—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, |

60 0,8–1,9 egyéb protonok.

## 4. példa

[Transz,(±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon (B izomer) és hidrogén-kloridjának előállítása

## 5. példa

[Transz,(±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon (A izomer) és fumarátjának előállítása

A 3. példa B) lépése szerint előállított 5,61 g terméket 112 ml 100%-os etanolban és 11,2 ml 37%-os hidrogén-kloridban oldunk, és az oldathoz 0,56 g, 80%-os platina-oxidot adunk, majd az elegyet hidrogéngáz atmoszférában, 1835 mbar nyomáson 4 óra 30 percen át keverjük, ezalatt 473 ml hidrogént nyel el az elegy. Ezután az elegyből a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, és a visszamaradó anyagot 10 ml víz és 50 ml etil-acetát elegyében felvesszük. Az elegyet nátrium-karbonát feleslegével megligosítjuk, majd dekantáljuk, és a vizes fázist 30 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük majd vákuumban szárítjuk. A visszamaradó 5,45 g anyagot szilícium-dioxidon kromatografáljuk. Eluensként először 0,5% trietil-amint tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk, ezzel az A izomert különítjük el, majd a B izomer elkülönítésére 1%, majd 2% trietil-amint tartalmazó etil-acetát eluents használunk. Így 2,452 g A izomert (olvadáspontja 109 °C) és 2,359 g B izomert különítünk el.

A 4. példa terméke: a B izomer hidrogén-kloridja

2,359 g kapott B izomert 2 ml etanolban oldunk, és az oldathoz 4 ml 1,68 n sósavas etanolt (pH = 1) adunk. A terméket elkülönítjük, etanollal +5 és +10 °C közötti hőmérsékleten mossuk, majd dietil-éteres mosást végzünk, és a terméket szárítjuk. 1,813 g kívánt terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja >260 °C. 1,778 g hidrogén-klorid-sót 25 ml izopropanolból átkristályosítunk, így 1,498 g kívánt terméket nyerünk.

Op.: > 260 °C.  
Elemzési eredmények a  $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O \times HCl$  képlet alapján:

számított:

C% = 58,4, H% = 6,77, N% = 6,48, Cl% = 24,63; talált:

C% = 58,6, H% = 6,7, N% = 6,6, Cl% = 24,5.  
NMR  $CDCl_3$  (250 MHz)

(20) képletű csoport: 3,63 (m)

7,27 (d) }  
7,35 (d) } az aromások  
7,05 (d) }

>NH-CH< mintegy 4,45

2,4-2,9 a -CH<sub>2</sub>N< és a >CHN< csoportok

1,0-2,2 az egyéb protonok

Az 5. példa terméke: (A izomer) Az A izomer fumarátja.

2,452 g A izomert 10 ml meleg etanolban oldunk, és az oldathoz 865 mg fumársavat adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 20 °C hőmér-

sékletre hűtjük, a terméket elkülönítjük, etanollal, majd dietil-éterrel mossuk. Így 2,638 g kívánt terméket nyerünk.

Op.: 153 °C.

5 Elemzési eredmények a  $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:

C% = 58,71, H% = 6,31, N% = 5,48, Cl% = 13,86; talált:

10 C% = 58,6, H% = 6,4, N% = 5,6, Cl% = 14,0.  
NMR  $CDCl_3$  (250 MHz)

(20) képletű csoport: 3,63 (t, j = 7)

7,28 (d), 7,34 (d), 7,09 (dd) az aromások

15  $\begin{array}{c} | \quad | \\ >CH-N-C- \\ | \end{array}$  4,61 (dt j = 3, 11, 11)

20  $\begin{array}{c} | \\ >CH-N-CH_2- \\ 2,45-2,8 \end{array}$  3,2-3,4  
a -CH<sub>2</sub>N< és a >CH-N< csoportok  
1,07-2,2 az egyéb aromás protonok

## 6. példa

Etil-[transz,(±)]-3-[1(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-amino]-propanoát előállítása

Az 1. példa B) lépésében leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 16,67 g, az 1. példa A) lépésében előállított terméket alkalmazunk, és 14,12 g 3,4-dimetoxi-fenil-ecetsavat és 11,67 g karbonil-diimidazolt használunk. Kromatografálást követően 23,69 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő lépésben használunk fel. A kromatografálásnál eluensként 1% trietil-amint tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk.

IR-spektrum : ( $CHCl_3$ )

>C = O észter 1724  $cm^{-1}$

>C = O amid 1625  $cm^{-1}$

40 Aromások 1592  $cm^{-1}$  típusa

1514  $cm^{-1}$  (21) képletű csoport

## 7. példa

Etil-[transz,(±)]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2,4-piperidindion előállítása.

A 2. példában leírt módon járunk el 5,2 g, a 6. példa szerint előállított terméket alkalmazva kiindulási anyagként. A terméket úgy különítjük el, hogy a bepárlás után kapott száraz extraktumot vákuumban nátrium-kloriddal telített vízben vesszük fel, a szilárd anyagot elkülönítjük, hexánnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk.

Így 3,638 g kívánt terméket nyerünk, amelynek 55 olvadáspontja mintegy 260 °C.

A termékből tetrahidrofuránnal pépet készítünk, majd ezt metilén-klorid és metanol 7 : 3 arányú elegyében feloldjuk, az oldatot derítőanyagon átszűrjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. Így 2,935 g kívánt terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja mintegy 260 °C.

IR spektrum: (nujol)

OH/NH abszorpciós rész

1640 cm<sup>-1</sup> gyenge -C- abszorpció

||  
O

1583 cm<sup>-1</sup>  
1534 cm<sup>-1</sup> (ep)  
1516 cm<sup>-1</sup> (max) } aromás régió

A kapott terméket úgy ahogy van, felhasználjuk a következő lépésben.

#### 8. példa

*[Transz-(±)]-5,6-dihidro-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-(1H)-piridinon előállítás*

A) lépés: (Transz-(±))-5,6-dihidro-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-fenil)-szulfonil]-hidrazin-1-il]-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-(1H)-piridinon előállítás

A 3. példa A) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 11,61 g, a 7. példa szerint előállított terméket és 7,02 g p-toluolszulfonil-hidrazidot alkalmazunk. Így 16,27 g kívánt terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 195–200 °C. Ezt a terméket ebben az állapotában használjuk fel a következő reakciólépésben.

205 mg nyersterméket etanolból átkristályosítva 92 mg terméket nyerünk.

Op.: 238–240 °C.

IR spektrum: (CHCl<sub>3</sub>)

-C-NH- 3340 cm<sup>-1</sup> (komplex)

-C- 1628 cm<sup>-1</sup>

||

O

konjugált rendszerű rész 1601 cm<sup>-1</sup>

+aromás típusú 1516 cm<sup>-1</sup>

(22) képletű csoport 1495 cm<sup>-1</sup>

-SO<sub>2</sub>- { 1337 cm<sup>-1</sup>  
1165 cm<sup>-1</sup>

B) lépés: (Transz-(±))-5,6-dihidro-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-(1H)-piridinon előállítás

A 3. példa B) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 16,42 g, az A) lépés szerint előállított terméket alkalmazunk, és 1,99 g nátriumot és 60 ml etilén-glikolt használunk. Így 12,83 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben az állapotában használunk fel a következő példa szerinti eljárásban.

#### 9. példa

*[(1α,2β) (±)]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon (A és B izomer) és a B izomer oxalátjának előállítás*

A 4. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 12,36 g, a 8. példa szerint előállított terméket használunk, és kromatografálást követően – amelyhez eluensként először metilénklorid és metanol 95:5 arányú elegyét, majd 90:10 arányú elegyét alkalmazunk – 7,84 g A izomert és 2,8 g B izomert nyerünk. A 2,8 g B izomert 8 ml dietil-éterrel péppé keverjük.

0,538 g terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 188–191 °C. A szűretet ismételt kromatografáljuk, és az 1,85 g visszamaradó anyagot így összegyűjtjük, majd a fenti 0,538 g anyaggal egyesítve fumarátot készítünk etanolban, a terméket izopropanolból kristályosítjuk. A kapott 1,419 g fumarátot bázissá alakítjuk vissza nátrium-hidrogén-karbonát és nátrium-karbonát alkalmazásával. Az 1,050 g száraz extraktumot tetrahidrofuranban 50 °C hőmérsékleten oldjuk, és az oldathoz 423 mg oxálsav-dihidrátot adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 20 °C hőmérsékleten a szilárd anyagot elkülönítjük, tetrahidrofuran, majd dietil-éterrel mossuk. A kapott 987 mg terméket 5% vizet tartalmazó tetrahidrofuranból a víznek azeotrop ledesztillálásával átkristályosítunk, a szilárd anyagot elkülönítjük. Így 964 mg kívánt terméket nyerünk.

Op.: 192–196 °C.

Elemzési eredmények a C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>×C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C% = 63,01, H% = 7,61, N% = 5,88;  
talált: C% = 62,7, H% = 7,7, N% = 5,8.

#### 10. példa

*[(1α,2β) (±)]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon és hidrogén-kloridjának előállítás*

A 9. példa szerint kapott 3,556 g A izomerből 10 ml dietiléterben visszafolyató hűtő alatt való forralással pépet készítünk. 3,31 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában. A kapott termék olvadáspontja 111–113 °C.

*A hidrogén-klorid-só előállítás*

1,6 g fenti terméket 4 ml 100%-os etanolban oldunk, az oldathoz 0,4 ml 6,6 n sósavas etanolt adunk. A szilárd anyagot elkülönítjük, etanollal és dietil-éterrel mossuk, így 1,326 g kívánt terméket nyerünk.

Op.: 193 °C.

Elemzési eredmények a C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>×HCl képlet alapján:

számított: C% = 65,31, H% = 8,34, N% = 6,62, Cl% = 8,38;  
talált: C% = 65,3, H% = 8,4, N% = 6,4, Cl% = 8,5.

#### 11. példa

*Etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil]-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-aminó]-propanoát előállítás*

A) lépés: Etil-(S)-[[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-aminó]-propanoát és di(hidrogén-klorid)sójának előállítás

Az 1. példa A) lépésében leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 16,19 g (S)-alfa-fenil-1-pirrolidin-etánamint és 11 ml etil-akrilátot alkalmazunk. Az elegyet 40 órán át 20–22 °C hőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. Így 22,08 g nyers terméket kapunk bázis formájában.

*A hidrogén-klorid-só előállítás*

22,08 g nyersterméket 200 ml 100%-os etanolban oldunk, és az oldathoz 25 ml 6,6 n sósavas etanolt adunk. A szilárd anyagot elkülönítjük, etanollal, majd



dietil-éterrel mossuk, és vákuumban 60 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 22,22 g kívánt terméket nyerünk.

Op.: 245–250 °C.

$[\alpha]_D -19,5 \pm 1$  ( $c = 1\%$  H<sub>2</sub>O).

B) lépés: Etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil/-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil/-amino]-propanoát előállítás

Az 1. példa B) lépésében leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 22,22 g a fenti, A) lépésben előállított hidrogén-klorid-sót, 16,3 g (3,4-diklór-fenil)-ecetsavat és 12,89 g karbonil-diimidazolt alkalmazunk. Így 3,48 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben az állapotában alkalmazunk a következő példában.

### 12. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2,4-piperidindion előállítása

A 2. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 28,6 g, a 11. példa szerint előállított terméket alkalmazunk, és 3,3 g nátrium-hidridet használunk fel. Így 24,74 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben az állapotában alkalmazunk a következő példában. A termék olvadáspontja dietil-éterből átkristályosítva 110–115 °C.

### 13. példa

(S)-3-(3,4-diklór-fenil)-5,6-dihidro-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

A) lépés: 4-metil-benzolszulfonsav (S)-2-[3-(3,4-diklór-fenil)-2-oxo-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-hidrazidjának előállítása

A 3. példa A) lépésében leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 30 g, a 12. példa szerint előállított terméket és 14 g p-toluolszulfonil-hidrazidot alkalmazunk. Az elegyet 5 órán át keverjük, majd az ecetsavat vákuumban kideszűlláljuk belőle. Az elegyet 12,5 g nátrium-karbonáttal pH = 9-re lúgosítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk, szárítjuk, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így 39 g terméket nyerünk, amelyet a következő lépésben ebben az állapotában használjuk fel.

$[\alpha]_D$  (tisztított termék)  $+64,5^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $C = 1\%$  metanol).

B) lépés: (S)-3-(3,4-diklór-fenil)-5,6-dihidro-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

A 3. példa B) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 39 g, a fenti A) lépésben előállított terméket alkalmazunk, 6,05 g nátriumot és 250 ml etilén-glikolt használunk fel. Így 22,33 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában.

### A fumarát előállítása

22,17 g fenti terméket 65 ml meleg 100%-os etanolban oldunk, és az oldathoz 6,4 g fumársavat adunk. Az elegyet 60 °C hőmérsékleten oldódásig melegítjük, majd az oldatot lehűtjük és 20 °C hőmérsékleten a szilárd anyagot kiszűrjük, jeges etanollal, majd dietil-éterrel mossuk. Így 15,64 g kívánt terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 162–164 °C.

### A termék visszaalakítása bázissá

6,9 g, az előzőek szerint előállított terméket 100 ml etil-acetátban oldunk és 40 ml 10%-os vizes nátrium-

karbonát-oldatot adunk hozzá. Az elegyet dekantáljuk, és etil-acetáttal extraháljuk, szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. Így 5,4 g terméket nyerünk bázis formájában, amelyet a következő lépésben ebben az állapotában használunk fel. Analitikai fumarátos mintát készítünk 500 mg fenti fumarátos 4 ml 100%-os etanolból való átkristályosításával. 267 mg tiszta fumarátot nyerünk.

Op.: 162–164 °C.

10  $[\alpha]_D +118^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1\%$  metanol).

Elemzési eredmények a  $C_{23}H_{24}ON_2Cl_2 \cdot C_4H_2O_4$  képlet alapján:

számított:

15 C% = 61,02, H% = 5,31, N% = 5,27, Cl% = 13,34;

talált:

C% = 61,0, H% = 5,1, N% = 5,2, Cl% = 13,5.

### 14. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A és B izomer) és az A izomer maleátjának előállítása

### Első módszer

A 4. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 5,4 g, a 13. példa szerint előállított terméket alkalmazunk, 0,6 g, 80%-os platina-oxidot használunk, és a hidrogénezést 1500 mbar nyomáson végezzük, 400 ml hidrogént nyelünk el. Így 5,81 g kívánt terméket nyerünk, amelyet szilícium-dioxidon, eluensként 2% trietil-amint tartalmazó etil-acetát alkalmazásával kromatografálunk. Így a kívánt terméknek 0,975 g A izomerjét és 1,80 g B izomerjét nyerjük.

### Maleátos előállítása

901 mg A izomer nyersterméket 6 ml etil-acetátban feloldunk, az oldathoz 251 mg maleinsavat adunk, és az elegyet 60 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet 20 °C hőmérsékletre hűtjük, 1 óra múlva a szilárd anyagot elkülönítjük, etil-acetáttal és dietil-éterrel mossuk. Így 1,02 g kívánt terméket nyerünk.

Op.: 140–141 °C.

40  $[\alpha]_D +63,5^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1\%$  metanolban).

Elemzési eredmények a  $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O \cdot C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:

45 C% = 60,79, H% = 5,67, N% = 5,25, Cl% = 13,29;

talált:

C% = 61,1, H% = 5,6, N% = 5,3, Cl% = 13,2.

NMR CDCl<sub>3</sub> 300 MHz (bázis)

(20) képletű

50 csoport 3,68 (dd, J = 7 és 9)  
CH–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 6,22 (dd, S = 12 és 4,5)  
H aromás 7,20 (d, 1) 1H  
7,25–7,40 (m) 7H  
1,62–3,37 a 16 további proton

### Második módszer

55 3,01 g, a 13. példa szerint előállított terméket 30 ml etanolban oldunk, 0,6 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá, és az elegyet 6 órán át keverjük. Az elegyhez ezután 2 ml vizet adunk, hőmérsékletét 20–25 °C értéken tartjuk, 1 ml ecetsavat adunk hozzá (pH = 6), és az oldószert az elegyből vákuumban lepároljuk. A visszamaradó

anyagot 20 %-os vizes nátrium-karbonát-oldatban veszünk fel, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Így 3,1 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben a formájában használunk fel tovább. A termékből 615 mg mennyiséget szilícium-dioxidon kromatografálva 380 mg A izomert és 229 mg B izomert nyerünk.

#### 15. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon-fumarát (B izomer) előállítása

1,75 g, a 14. példa szerint előállított terméket (B izomer) 8 ml izopropanolban oldunk, és 490 mg fumársavat adunk hozzá, majd az elegyet oldódásig melegítjük, ezután 20 °C hőmérsékletre hűtjük, a szilárd terméket elkülönítjük, 5 °C hőmérsékleten izopropanollal, majd dietil-éterrel mossuk. Így 1,594 g terméket nyerünk, amelyet 60 ml 100 %-os etanolból átkristályosítunk. 1,197 g kívánt terméket nyerünk tiszta formában.

Op.: 186–188 °C.

$[\alpha]_D^{+152} \pm 3^\circ$  (c = 1% metanol).

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

7,04 (dd) 7,27 (d)	aromások
3,74 m	(20) képletű csoport
6,11 (dd, J = 10 és 6)	>CH–C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
7,25–7,45 (m)	6H aromások
1,79–3,3	16 egyéb protonok

#### 16. példa

Etil-(S)-3-((4-trifluor-metil-fenil)-acetil)-(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-amino-propanoát előállítása

Az 1. példa B) lépésében leírt módon járunk el, 5,31 g 4-trifluor-metil-fenil-ecetsavat, 4,22 g karbonil-diimidazolzt és 7,27 g a 11. példa A) lépése szerint előállított etil-(S)-3-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-amino]-propanoát-di(hidrogén-klorid)-sót alkalmazunk, és a reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Szilícium-dioxidon végzett kromatografálás után – amelyhez etil-acetát eluens alkalmazunk – 9,8 g kívánt terméket nyerünk.

$[\alpha]_D^{+89,5} + 2^\circ$  (c = 1% metanol)

#### 17. példa

(1S)-3-(4-trifluor-metil-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2,4-piperidindion előállítása

A 2. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 9,42 g, a 16. példa szerint előállított vegyületet alkalmazunk, és 1,15 g nátrium-hidridet használunk. Így 9,35 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő példa szerinti eljárásban ebben az állapotában használunk fel.

#### 18. példa

(S)-3-(4-trifluor-metil-fenil)-5,6-dihidro-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

A) lépés: 4-metil-benzolszulfonsav (S)-2-[3-(4-tri-

fluor-metil)-2-oxo-1-(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridinil]-hidrazidjának előállítása

A 13. példa A) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 9,35 g, a 17. példa szerint előállított terméket és 4,86 g p-toluoszulfonil-hidrazidot alkalmazunk. Így 15,16 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő példa szerinti eljárásban ebben az állapotában használunk fel.

B) lépés: (S)-3-(4-trifluor-metil-fenil)-5,6-dihidro-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

A 3. példa B) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 15,16 g, a fenti A) lépésben előállított terméket, 2,1 g nátriumot és 85 ml etilén-glikolt alkalmazunk. Szilícium-dioxidon végzett kromatografálást követően – amelyhez eluensként etil-acetátot alkalmazunk – 4,17 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában.

A 13. példa szerinti eljárással 201 mg fenti bázisból és 60 mg fumársavból 116 mg kívánt fumarátot állítunk elő.

Op.: 198–200 °C.

$[\alpha]_D^{+93,5} + 3^\circ$  (c = 0,5% dimetil-formamid).

25 Elemzési eredmények a C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O×C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított:

C% = 63,39, H% = 5,51, N% = 5,28, F% = 10,08; talált:

30 C% = 63,1, H% = 5,4, N% = 5,4, F% = 10,7.

#### 19. példa

(S)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-3-(4-trifluor-metil)-fenil-2-piperidinon (A és B izomer) és az A izomer fumarátjának előállítása

3,91 g, a 18. példa szerint előállított bázist 40 ml etanolban, 0,79 g nátrium-bór-hidrid jelenlétében 5 órán át szobahőmérsékleten keverünk.

Az elegyet ezután 8 ml 1:1 arányú ecetsav–víz elegy hozzáadásával semlegesítjük. Az elegyről az oldószert vákuumban lepároljuk, a visszamaradó anyagot 50 ml etil-acetáttal, 30 ml 20%-os nátrium-karbonáttal és 20 ml vízzel felvesszük.

A reakcióelegyet keverjük, dekantáljuk, majd etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, majd vákuumban eltávolítjuk belőle az oldószert. Így 4,15 g nyersterméket nyerünk, amelyet szilícium-dioxidon kromatografálunk, eluensként 2% trietil-amint tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk. Így 2,07 g A izomert nyerünk, amelynek olvadáspontja 126–128 °C, valamint 1,2 g B izomert is kapunk.

Az A izomer fumarátjának előállítása

1,59 g A izomert 5 ml etanolban oldunk, és 443 mg fumársavat adunk hozzá, majd az oldatot 55 szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. A kristályosodás megkezdődése után 10 ml 1,2-dimetoxietánnal meghígítjuk az elegyet, a szilárd anyagot elkülönítjük, és dietil-éterrel mossuk. A terméket vákuumban 80 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 998 mg nyersterméket kapunk.

A nyerstermékből 953 mg-ot etil-acetátból átkristályosítunk. Így 528 mg kívánt terméket nyerünk.

Op.: 176–178 °C.

Elemzési eredmények a  $C_{24}H_{27}ON_2F_3 \times C_6H_6O_6$  képlet alapján:

számított:

C% = 61,00, H% = 5,63, N% = 4,74, F% = 9,65; talált:

C% = 60,8, H% = 5,6, N% = 4,7, F% = 9,9.

#### 20. példa

(S)-1-(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-3-(4-(trifluor-metil)-fenil)-2-piperidinon-fumarát (B izomer) előállítás

1,16 g, a 19. példa szerint nyert B izomer bázist 2 ml etanolban oldunk, és az oldathoz 333 mg fumársavat adunk, majd az elegyet teljes oldódásig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a képződött kristályokat kiszűrjük, etanol és dietil-éter elegyével, majd dietil-éterrel öblítjük. A terméket vákuumban 80 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 989 mg terméket nyerünk.

Op.: 168–170 °C.

$[\alpha]_D +150^\circ \pm 3,5^\circ$  (c = 0,5%  $H_2O$ ).

Elemzési eredmények a  $C_{24}H_{27}F_3N_2O \times (C_4H_4O_4)$  képlet alapján:

számított:

C% = 63,15, H% = 5,87, N% = 5,26, F% = 10,70; talált:

C% = 62,9, H% = 5,8, N% = 5,3, F% = 10,6.

#### 21. példa

Etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil]-2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil-amino]-propanoát előállítás

A) lépés: Etil-(S)-3-[(2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil)-propil]-amino]-propanoát előállítás

Az 1. példa A) lépésében leírt módon járunk el, 18,24 g 2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil-amint és 15,1 ml etil-akrilátot alkalmazunk. 29 g kívánt terméket nyerünk.

$[\alpha]_D +43,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% metanol)

B) lépés: Etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil]-2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil-amino]-propanoát előállítás

Az 1. példa B) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 28,7 g 3,4-diklór-fenil-ecetsavat, 27,52 g, az A) lépés szerint előállított terméket és 22,7 g karbonildüimadizolt alkalmazunk. Így 57,2 g nyersterméket kapunk, amelyet szilícium-dioxidon kromatografálunk. Eluensként etil-acetát és metanol 95:5 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 39,2 g kívánt terméket nyerünk.

$[\alpha]_D +26,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 0,8% metanol).

A 21. példa kiindulási anyagául alkalmazott 2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil-amin előállítás

A) lépés: 1-[3-metil-(S)-2-fenil-metoxi]-karbonil-amino/-butanoil]-pirrolidin előállítás

32,6 g 3-metil-(S)-2-[(fenil-metoxi)-karbonil-amino]-butánsavat és 20 g hidroxibenzotriazol 326 ml metilén-kloridban szobahőmérsékleten elegyítünk,

0 °C hőmérsékletre hűtjük, és az oldathoz 30 g diciklohexil-karbodiimid 128 ml metilén-kloridban készült lehűtött oldatát adjuk hozzá 20 perc alatt. Az elegyet 1 órán át 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük, 10 perc alatt 15 ml pirrolidint adunk hozzá, majd a keverést 20 órán át folytatjuk, miközben az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet szűrjük, a csapadékot metilén-kloriddal, majd dietil-éterrel mossuk, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk.

5 Szilícium-dioxidon végzett kromatografálást követően – eluensként 2% trietil-amint tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk – 42,88 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő lépésben ebben az állapotában alkalmazunk.

$[\alpha]_D -6^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1% metanol).

B) lépés: 1-[(S)-2-amino-3-metil-butanoil]-pirrolidin előállítás

42,88 g, az A) lépés szerint előállított terméknek 429 ml etanollal és 17 ml hidrogén-kloriddal alkotott elegyet 4,22 g 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 1880 mbar nyomáson hidrogénnel 3 órán át hidrogénezzük. Az elegyet ezután szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kristályosodás megindul. A visszamaradó anyagot 50 ml etil-acetátban vesszük fel, a kívánt termék kristályait hidrogén-klorid-só formájában különítjük el, majd 25 ml vízben oldjuk, és az oldathoz 25 ml nátrium-karbonát-oldatot adunk. Az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, szárítjuk, majd az oldatból az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 19,79 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő lépésben ebben az állapotában használunk fel.

$[\alpha]_D +35,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,3% metanol).

C) lépés: 2-metil-1-[(1-pirrolidinil)-metil]-propil-amin előállítás

35 400 ml –10 °C hőmérsékletű tetrahidrofuranban 8,2 g lítium-alumínium-hidridet adunk, majd 19,79 g, a B) lépés szerint előállított termék 100 ml tetrahidrofuranban készült, –5 és –8 °C közötti hőmérsékletű oldatát adjuk hozzá 20 perc alatt.

40 Az elegyet 2 óra 30 percen át keverjük, miközben hőmérsékletét 0 és +5 °C között tartjuk, majd 30 ml 20%-os vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és további 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Így 17,37 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a szintézis folytatásához ebben a formájában alkalmazunk.

$[\alpha]_D +45,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% metanol)

#### 22. példa

(S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil]-2,4-piperidindion előállítás

55 A 2. példában leírtak szerint járunk el, 16,71 g, a 21. példa szerint előállított terméket alkalmazunk kiindulási anyagként, és 2,76 g nátrium-hidridet alkalmazunk. 13,37 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő példa szerinti eljárásban ebben a formájában alkalmazunk.

60  $[\alpha]_D +23^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% metanol)

## 23. példa

(S)-3-(3,4-diklór-fenil)-5,6-dihidro-1-[2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil]-2-(1H)-piperidinon előállítás

A) lépés: 4-metil-benzolszulfonsav (S)-2-[3-(3,4-diklór-fenil)-2-oxo-1-[2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil]-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil hidrazidjához előállítás

A 13. példa A) lépésében leírt módon járunk el, 11,85 g, a 23. példa szerint előállított terméket és 7,70 g p-toluolszulfonil-hidrazidot alkalmazunk kiindulási anyagként, így 18,09 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben az állapotában alkalmazunk a következő reakciólépésben.

B) lépés: (S)-3-(3,4-diklór-fenil)-5,6-dihidro-1-[2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil]-2-(1a)-piperidinon előállítás

A 3. példa B) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 18,09 g, az A) lépés szerint előállított terméket, 3,15 g nátriumot és 130 ml etilenglikolt alkalmazunk. Szilícium-dioxidon végzett kromatografálást követően (eluensként 2% trietil-amint tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk) 11,24 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában. A 13. példa szerinti eljárással 11,24 g bázisból és 3,57 g fumasavból 17 g fumarátot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 166–168 °C.

## A fumarátsó visszaalakítása bázissá

17 g, az előzőek szerint kapott terméket 100 ml etil-acetátban veszünk fel, és 20 ml vizet és 2,5 g nátrium-karbonátot adunk lassan hozzá. Keverést és dekantálást követően etil-acetáttal extraháljuk, NaCl vizes oldatával mossuk, szárítjuk, majd az oldószeret vákuumban eltávolítjuk belőle. Így 5,54 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában.

$[\alpha]_D + 7,5^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1% metanol)

## 24. példa

(S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil]-2-piperidinon A és B izomer és a B izomer maleátjának előállítás

A 19. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 3,25 g, a 23. példa szerint előállított bázist és 0,77 g nátriumbór-hidridet alkalmazunk. Így 3,17 g nyersteget kapunk, amelyből kromatografálást követően 1,44 g A izomert és 1,37 g B izomert nyerünk.

## Az A izomer maleátjának előállítás

1,55 g, az előzőek szerint előállított A izomert 5 ml etanolban oldunk, az oldathoz hozzáadjuk 515 mg maleinsav 5 ml etanolban készült oldatát. A kristályosodást megindítjuk. A kristályokat elkülönítjük, etanollal, majd dietil-éterrel mossuk. Így 1,85 g kívánt terméket nyerünk.

$[\alpha]_D + 81^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,5% dimetil-formamid)

Elemzési eredmények a  $C_{20}H_{28}N_2OCl_2 \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

C% = 57,72, H% = 6,46, N% = 5,61, Cl% = 14,2; talált:

C% = 58,0, H% = 6,5, N% = 5,6, Cl% = 14,1.

## 25. példa

(S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-metil-1-(1-pirrolidinil)-metil-propil]-2-piperidinon-maleát B izomer előállítás

5 1,46 g, a 24. példa szerint előállított B izomert 486 mg maleinsav 5 ml etil-acetátban készült meleg oldatában oldunk.

A kristályosodást megindítjuk. A képződött kristályokat elkülönítjük, etil-acetáttal, majd dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban 80 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 1,77 g kívánt maleátsót nyerünk.

$[\alpha]_D - 60,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,5% dimetil-formamid)

Elemzési eredmények a  $C_{20}H_{28}N_2Cl_2O \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

15 számított:

C% = 57,72, H% = 6,46, N% = 5,61, Cl% = 14,20; talált:

C% = 57,7, H% = 6,4, N% = 5,4, Cl% = 13,8.

## 26. példa

Etil-(S)-3-(fenil-acetil)-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát előállítás

Az 1. példa B) lépésében leírt módon járunk el, 3,54 g fenil ecetsav, 4,22 g karbonil-diimidazol és 7,27 g, a 11. példa A) lépése szerint előállított etil-(S)-

25 3-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát-di(hidrogén-klorid) alkalmazásával, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Szilícium-dioxidon végzett kromatografálást követően – eluensként etil-acetátot alkalmazunk – 8,15 g kívánt terméket nyerünk.

$[\alpha]_D + 96,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% metanol)

## 27. példa

(S)-3-fenil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2,4-piperidindion előállítás

A 2. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 7,955 g, a 26. példa szerint előállított terméket és 1,12 g nátrium-hidridet alkalmazunk.

40 Így 6,70 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben az állapotában használunk fel a következő példa szerinti eljárásban.

## 28. példa

(S)-3-fenil-5,6-dihidro-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(1H)-piridinon előállítás

A) lépés: 4-metil-benzolszulfonsav (S)-2-(3-fenil-2-oxo-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil-hidrazidjának előállítás

50 A 13. példa A) lépésében leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 6,70 g, a 27. példa szerint előállított terméket és 4,50 g p-toluolszulfonil-hidrazidot alkalmazunk, 10,40 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben az állapotában használunk fel a következő példa szerinti reakciólépésben.

B) lépés: (S)-3-fenil-5,6-dihidro-1-(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-2-(1H)-piridinon előállítás

A 3. példa B) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagul 10,40 g, az A) lépésben előállított terméket, 60 2,0 g nátriumot és 80 ml etilén-glikolt alkalmazunk.

Izopropil-éterből végzett kristályosítás után 2,75 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában.

$[\alpha]_D +177^\circ \pm 3^\circ$  (c = 1% metanol)

#### 29. példa

(S)-3-fenil-1-(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-2-piperidinon (A és B izomer) és az A izomer fumarátjának előállítása

A 19. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,66 g, a 28. példa szerint előállított terméket és 0,62 g nátrium-bór-hidridet alkalmazunk. 2,7 g nyersteget nyerünk. Kromatografálást követően 1,59 g A izomert és 1,05 g B izomert kapunk.

#### Az A izomer fumarátjának előállítása

A 19. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,55 g, az előzőek szerint előállított A izomert és 568 mg fumársavat alkalmazunk. 1,92 g kívánt fumarátot nyerünk, amelynek olvadáspontja 191–193 °C.

$[\alpha]_D +97,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{23}H_{28}N_2O \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított: C% = 69,81, H% = 6,94, N% = 6,03;  
talált: C% = 69,7, H% = 7,0, N% = 6,0.

#### 30. példa

(S)-3-fenil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon-fumarát B izomer előállítása

A 20. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 9,81 mg, a 29. példa szerint előállított B izomert és 325 mg fumársavat alkalmazunk. 1,07 g kívánt fumarátot nyerünk.

Op.: 200–202 °C.

$[\alpha]_D +116^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{23}H_{28}ON_2 \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított: C% = 69,81, H% = 6,94, N% = 6,03;  
talált: C% = 69,5, H% = 7,0, N% = 6,0.

#### 31. példa

Etil-(S)-3-[(benzo(b)tien-4-il-acetil)-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát előállítása

Az 1. példa B) lépésében leírt módon járunk el, 5 g 4-tianaftén-ecetsavat, 4,22 g karbonil-diimidazol és 7,27 g, a 11. példa A) lépése szerint előállított etil-(S)-3-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát-di(hidrogén-klorid)-sót alkalmazunk, a reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Szilícium-dioxidon végzett kromatografálás után – eluensként etil-acetátot alkalmazunk – 9,66 g kívánt terméket nyerünk.

$[\alpha]_D +79^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% metanol).

#### 32. példa

(S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2,4-piperidindion előállítása

A 2. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 9,47 g, a 31. példa szerint előállított terméket használunk és 1,15 g nátrium-hidridet alkalmazunk. 10,45 g kívánt terméket nyerünk, amelyet a következő példa szerinti eljárásban ebben az állapotában használunk fel.

#### 33. példa

(S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-5,6-dihidro-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

5 A) lépés: 4-metil-benzolszulfonsav (S)-2-[3-(benzo(b)tien-4-il)-2-oxo-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-hidrazidjának előállítása

A 13. példa A) lépésében leírt módon járunk el, kiindulási anyagként 10,45 g, a 32. példa szerint előállított terméket és 4,86 g p-toluolszulfonil-hidrazidot alkalmazunk. Így 15,03 g kívánt terméket nyerünk, amelyet ebben az állapotában használunk fel a következő reakciólépésben.

15 B) lépés: (S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-5,6-dihidro-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-(1H)-piridinon és fumarátjának előállítása

A 3. példa B) lépése szerint járunk el, kiindulási anyagként 15,03 g, az A) lépés szerint előállított terméket, 2,16 g nátriumot és 85 ml etilénlikolt alkalmazunk. Szilícium-dioxidon végzett kromatografálás után – eluensként etil-acetátot alkalmazunk – 8,29 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában. A 13. példában leírt módon 8,26 g bázisból és 2,5 g fumársavból 6,82 g kívánt fumarátot állítunk elő. A kapott termék olvadáspontja 194–195 °C.

#### A bázis visszanyerése

5,66 g fenti fumarátot 20 ml vízben veszünk fel, és 30 ml 20 %-os vizes nátrium-karbonátot és 100 ml etil-acetátot adunk hozzá. Az elegyet keverjük, majd dekantáljuk, ezután etil-acetáttal extraháljuk, szárítjuk, 30 és vákuumban szárazra pároljuk. Így 4,93 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában, amelyet a következő példa szerinti eljárásban ebben az állapotában használunk fel.

35

#### 34. példa

(S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A és B izomer) és az A izomer fumarátjának előállítása

A 19. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 4,93 g, a 33. példa szerint előállított terméket és 3×1 g nátrium-bór-hidridet alkalmazunk. Így 5,23 g nyersteget kapunk. Kromatografálást követően 2,64 g A izomert és 2,07 g B izomert nyerünk.

#### Az A izomer fumarátjának előállítása

A 19. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,55 g, az előzőek szerint előállított A izomert és 823 mg fumársavat alkalmazunk. Így 2,79 g kívánt fumarátot nyerünk, amelynek olvadáspontja 234–238 °C.

$[\alpha]_D +110^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{24}H_{28}N_2O_3 \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:  
C% = 66,90, H% = 6,19, N% = 5,38, S% = 6,16;  
talált:  
C% = 67,0, H% = 6,2, N% = 5,3, S% = 6,2.

60

## 35. példa

(S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (B izomer)-fumarát előállítása

A 20. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 1,98 g, a 34. példa szerint előállított B izomert és 628 mg fumársavat alkalmazunk. 1,38 g kívánt fumarátot nyerünk.

Op.: 195–197 °C.

$[\alpha]_D + 110^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{24}H_{28}ON_2S \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:

C% = 66,90, H% = 6,19, N% = 5,38, S% = 6,16;

talált:

C% = 67,0, H% = 6,2, N% = 5,3, S% = 6,2.

## 36. példa

(S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-metil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A és B izomer) és az A izomer maleátjának előállítása

2,67 g, a 14. példa szerint előállított nyers (S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon és 40 ml tetrahydrofuran elegyét –20 °C hőmérsékletre hűtjük és 1,16 g kálium-(terc-butylát)-ot adunk hozzá, majd az oldatot –8 °C  $\pm$  2 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután az oldatot –15 °C hőmérsékletre hűtjük, 0,6 ml metil-jodidot adunk hozzá, és további 2 óra 30 percen át –7 és –10 °C közötti hőmérsékleten keverjük. Ezután a hőmérsékletet hagyjuk 0 °C-ra emelkedni, a reakcióelegyhez 50 ml hűtött vizet adunk, az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Így 2,83 g nyersteget kapunk bázis formájában, amelyet szilícium-dioxidon kromatografálunk. Eluensként etil-acetát és n-hexán 9:1 arányú elegyét, majd 1% trietil-amint tartalmazó etil-acetátot alkalmazunk. Így 0,996 g A izomert és 1,307 g B izomert nyerünk.

Az A izomer maleátjának előállítása

947 mg fenti A izomert és 304 mg maleinsavat 4 ml etil-acetátban enyhe melegítés közben oldunk. Az oldatot szűrjük, a szűrlethez 3 ml dietil-étert adunk, a kristályosodást megindítjuk. A kristályokat elkülönítjük, etil-acetáttal és dietil-éterrel mossuk, majd 70 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Így 823 mg kívánt maleátot nyerünk, amelynek olvadáspontja 136–138 °C.

$[\alpha]_D + 60,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% metanol)

Elemzési eredmények a  $C_{24}H_{28}ON_2Cl_2 \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:

C% = 61,43, H% = 5,89, N% = 5,12, Cl% = 12,95;

talált:

C% = 61,6, H% = 6,0, N% = 5,1, Cl% = 12,8.

## 37. példa

(S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-metil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (B-izomer)-fumarát előállítása

1,24 g, a 36. példa szerint előállított B izomert 5 ml

etanolban hűtés mellett feloldunk, majd 370 mg fumársavat adunk hozzá, és az elegyet teljes oldódásig viszszafolyatósító hűtő alatt forraljuk. Ezután az oldatot lehűtjük, a kristályosodást megindítjuk. A kristályokat elkülönítjük, etanollal, majd dietil-éterrel mossuk, majd 70 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Így 1,25 g kívánt fumarátot nyerünk.

Op.: 175–176 °C.

$[\alpha]_D + 125^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% metanol)

10 Elemzési eredmények a  $C_{24}H_{28}N_2Cl_2O \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:

C% = 61,43, H% = 5,89, N% = 5,12, Cl% = 12,95;

talált:

15 C% = 61,5, H% = 5,8, N% = 5,0, Cl% = 12,8.

## 38. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-etil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A és B izomer) és a B izomer metánszulfonátjának előállítása

A 36. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 2 g, a 14. példa szerint előállított terméket, 0,87 g kálium-(terc-butylát)-ot és 0,6 ml etil-jodidot alkalmazunk. Így 2,1 g nyersteget kapunk bázis formájában, amelyet szilícium-dioxidon kromatografálunk. Eluensként etil-acetát és metilén-klorid 85:15 arányú elegyét alkalmazzuk.

1,05 g A izomert és 0,87 g B izomert nyerünk.

A 0,87 g B izomerből 4 ml 1:1 arányú diizopropil-éter-n-hexán elegyben pépet készítünk, a kristályosodott terméket elkülönítjük, és szárítjuk. Így 0,567 g kívánt B izomert nyerünk, amelynek olvadáspontja 113–114 °C.

A B izomer metánszulfonátjának előállítása

35 542 mg B izomert szobahőmérsékleten 2 ml etanolban oldunk, és 0,7 ml 2 mól/l-es etanolos metánszulfonsav-oldatot adunk hozzá. A kristályosodást megindítjuk. Az elegyhez 1 ml dietil-étert adunk, a kristályokat elkülönítjük, majd vákuumban 70 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 268 mg kívánt metánszulfonátot nyerünk.

Op.: 207–209 °C.

$[\alpha]_D + 107^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% metanol)

45 Elemzési eredmények a  $C_{26}H_{34}N_2Cl_2O_4S$  képlet alapján:

	C%	H%	N%	S%	Cl%
számított:	57,67	6,33	5,17	5,92	13,09
talált:	57,7	6,4	5,1	5,9	13,4

## 39. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-etil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon-fumarát (A izomer) előállítása

55 A 38. példa szerint előállított 1,05 g A izomerből 4 ml izopropil-éterrel szobahőmérsékleten pépet készítünk. A kapott kristályokat elkülönítjük, n-hexánnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 599 mg kristályos terméket nyerünk bázis formájában. A kapott termék olvadáspontja 123–124 °C. A 37. példában leírtak szerint járunk el, 587 mg bázis és 168 mg fumársav

kiindulási anyag alkalmazásával. 559 mg kívánt fumarátot nyerünk.

Op.: 148–150 °C.

$[\alpha]_D +46,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% metanol)

Elemzési eredmények a  $C_{25}H_{30}N_2OCl_2 \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:

C% = 62,02, H% = 6,10, N% = 4,99, Cl% = 12,63;

talált:

C% = 61,9, H% = 6,1, N% = 4,8, Cl% = 12,9. 10

#### 40. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-(fenil-metil)-1-[(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-2-piperidinon (A és B izomer) és a B izomer fumarátjának előállítása

A 36. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 2,76 g, a 14. példa szerint előállított terméket, 0,98 g kálium-(terc-butilát)-ot és 1,2 ml benzilbromidot alkalmazunk. Így 3,22 g kívánt terméket nyerünk bázis formájában. Szilícium-dioxidon végzett kromatográfiás után – amelyet etil-acetát és metilén-klorid 75:15 arányú elegyének eluensként való alkalmazásával végzünk – 668 mg A izomert és 533 mg B izomert nyerünk.

#### A B izomer fumarátjának előállítása

A 37. példában leírtak szerint járunk el, 5 ml izopropanolban oldott 455 mg B izomert és 110 mg fumar-savat alkalmazunk. 350 mg kívánt fumarátot nyerünk.

Op.: 195–197 °C.

$[\alpha]_D +57,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{30}H_{32}N_2Cl_2O \times C_4H_4O_4$  képlet alapján:

számított:

C% = 65,49, H% = 5,82, N% = 4,49, Cl% = 11,37;

talált:

C% = 65,3, H% = 5,9, N% = 4,5, Cl% = 11,3.

#### 41. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-(fenil-metil)-1-[(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-2-piperidinon-hidrogén-klorid (A izomer) előállítása

462 mg, a 40. példa szerint előállított A izomer bázist 4,5 ml etanolban szobahőmérsékleten oldunk, és az oldathoz hozzáadunk 0,5 ml 6,6 n sósavas etanolt. A kristályosodást megindítjuk. A kristályokat elkülönítjük, és 80 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. Így 340 mg kívánt hidrogén-kloridot nyerünk.

Op.: 206–208 °C.

$[\alpha]_D +41^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{30}H_{33}N_2Cl_3O$  képlet alapján:

számított:

C% = 66,24, H% = 6,11, N% = 5,15, Cl% = 19,55;

talált:

C% = 66,0, H% = 6,2, N% = 5,1, Cl% = 19,2.

#### 42. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-3-(2-propenil)-2-piperidinon (A és B izomer) és az A izomer metánszulfonátjának előállítása

A 36. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási

anyagként 2,01 g, a 14. példa szerint előállított terméket, 0,9 g kálium-(terc-butilát)-ot és 0,65 ml allil-bromidot alkalmazunk. 2,28 g kívánt nyersteget kapunk bázis formájában. A nyersteget szilícium-dioxidon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát–metilén-klorid–n-hexán 3:4:3 arányú elegyét alkalmazuk. Így 868 mg A izomert és 940 mg B izomert nyerünk.

#### Metánszulfonát előállítása

A 38. példában leírtak szerint járunk el, 806 mg A izomert és 1 ml mintegy 2 mól/l-es etanolos metánszulfonsavat alkalmazunk, így 628 mg kívánt metánszulfonátot nyerünk.

Op.: 171–172 °C.

$[\alpha]_D +41^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{27}H_{34}O_4N_2Cl_2S$  képlet alapján:

	C%	H%	N%	S%	Cl%
számított:	58,58	6,19	5,06	5,79	12,81
talált:	58,7	6,3	5,2	5,7	12,8

#### 43. példa

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil)-3-(2-propenil)-2-piperidinon metánszulfonát (B izomer) előállítása

25

A 38. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 913 mg, a 42. példa szerint előállított B izomert és 1,2 ml 2 mól/l-es etanolos metánszulfonsav-oldatot alkalmazunk. Így 780 mg kívánt metánszulfonátot nyerünk.

Op.: 239–241 °C.

$[\alpha]_D +92^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% dimetil-formamid).

Elemzési eredmények a  $C_{27}H_{34}O_4N_2Cl_2S$  képlet alapján:

35

	C%	H%	N%	S%	Cl%
számított:	58,58	6,19	5,06	5,79	12,81
talált:	58,9	6,3	5,1	5,8	12,6

Az alábbi formálási példákban gyógyászati készítmények előállítását mutatjuk be:

#### 1. formálási példa

Tablettákat készítünk az alábbi összetevőkből:

az 5. példa terméke 200 mg  
kötdanyag kiegészítésül 800 mg-ra  
(kötdanyagok: laktóz, talkum, keményít, magnézium-sztearát).

45

#### 2. formálási példa

Intramuszkuláris adagolásra alkalmas injekciós oldatot készítünk az alábbi összetevőkből:

az 5. példa terméke 50 mg  
steril oldószer kiegészítésül 5 ml-re.

55

Az alábbiakban a termékkel végzett farmakológiai vizsgálat eredményeit mutatjuk be.

#### 1. In vitro kötődés opiát K receptorhoz

A membrán mintákat tengerimalac agyból készítjük, és –30 °C hőmérsékleten tároljuk (adott esetben mintegy 30 napig).

A mintákat pH = 7,7-es triszpufferben szuszpendál-

juk. Hemolízis-csővekbe 2 ml-es szuszpenzió frakciókat, egy nmól/l  $^3\text{H}$ -etil-ketociklazocint és a vizsgálandó terméket mérjük. A terméket először  $5 \times 10^{-6}$  nmól/l-es koncentrációban – három párhuzamos mintában – vizsgáljuk. Ha a vizsgálandó minta a receptorhoz kötött radioaktivitásnak több mint 50%-át elvonja, az anyagot ismételtelen megvizsgáljuk 7 dózisból álló sorozatban, amellyel meghatározzuk azt a dózist, amely a fajlagosan a receptorhoz kötött radioaktivitást 50%-ban gátolja. Így meghatározzuk az 50%-os gátlási koncentrációt.

A nem-fajlagos kötődést egy ismert, U-50488 H elnevezésű [Lahti és mtsai., Life Sci. 31, 2257 (1982)] terméknek  $10^{-5}$  nmól/l koncentrációban való adagolásával határozzuk meg, ezt a vizsgálatot is három párhuzamos mintával végezzük. Az elegyet  $25^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 40 percig inkubáljuk, majd 5 percre  $0^\circ\text{C}$  hőmérsékletű vízfürdőbe helyezzük, vákuumban szűrjük, pH = 7,7-es triszpufferrel mossuk, és a radioaktivitást Tritium szcintillátorral mérjük.

Eredményeinket közvetlenül az 50%-os gátlási koncentrációban ( $\text{IC}_{50}$ ) fejezzük ki, nevezetesen a vizsgált vegyületnek azt a koncentrációját jelöljük meg nmól/l koncentrációban, amely a vizsgált receptorhoz fajlagosan kötött radioaktivitás 50%-ának elvonásához szükséges.

Példa szerinti termék	$\text{IC}_{50}$ (nmól/l)
8.	9
7.	0,2
4.	22

## 2. Antiaritmiás hatás patkányban

300–350 g testtömegű hím patkányokat intraperitoneálisan anesztetizálunk 1,20 g/kg uretán alkalmazásával, az állatokon légcsőmetszést végzünk és mesterséges lélegeztetéssel látjuk el azokat (percenként 40–50 3 ml-es belégzés). Tüket ültetünk be szubkután úgy, hogy a patkányok elektrokardiogramját a DII jel elvezetésénél regisztráljuk.

A vizsgálandó vegyületeket intravénásan adagoljuk. A termék beadagolása után 5 perc múlva a juguláris vénát akonitinnel 10  $\mu\text{g}/\text{perc}$  sebességgel átmoszuk, és feljegyezzük a szívritmus rendellenesség megjelenésének idejét.

Az eredményeket %-osan fejezzük ki a szívritmus rendellenesség megjelenési idejének a kontrollban való megjelenés idejéhez való viszonyításával, és a megfelelő dózissal együtt adjuk meg.

Előállítási példa szerinti termék	Dózis mg/kg	Az idő növekedése (%)
4.	5	48%
	2,5	23%
3.	5	55%
	2,5	52%
5.	5	33%
	2,5	26%

Az eredményekből látható, hogy a találmány szerint előállított vegyületek némelyike igen jó antiaritmiás tulajdonságokkal bír.

5

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, összes lehetséges racém, enantiomer és diasztereoizomer formáik, valamint ásványi és szerves savakkal alkotott savaddíciós sóik előállítására – a képletben

E és G jelentése a következő:

– vagy E és G együtt egy (2) általános képletű csoportnak vagy – R hidrogénatom jelentése esetén – ennek (3) általános képletű tautomerjének megfelelő vagy egy (4) vagy (5) általános képletű csoport, ahol

– R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 2–6 szénatomos alkenilcsoport, amelyek adott esetben egy fenil- vagy egy naftilcsoporttal lehetnek helyettesítve,

– Y jelentése adott esetben halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen naftil- vagy benzo[b]tienil-csoport, vagy

– E jelentése  $-\text{CO}_2\text{R}_3$  csoport, ahol

–  $\text{R}_3$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

– G jelentése  $-\text{CH}(\text{R})-\text{Y}$  általános képletű csoport, ahol Y és R jelentése az előzőekben megadott;

– A jelentése 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy

egy (6) általános képletű csoport, ahol

– B jelentése fenil-, naftil vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

–  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  a közrezárt nitrogénatommal együtt pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, piperazino-, morfolino- vagy tiomorfolinocsoportot alkot –,

azzal jellemezve, hogy

a) az (IB) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben A, Y, R,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  és  $\text{R}_3$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (II) általános képletű diamint, amelyben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott, egy (III) általános képletű akrilsav-észterrel reagáltatunk – a képletben  $\text{R}_3$  jelentése a tárgyi körben megadott –, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet – amelyben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R és Y jelentése a tárgyi körben megadott és M jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom –, és kívánt esetben

b) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VII) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (IB) általános képletű vegyületen gyűrűzárást hajtunk végre, majd kívánt esetben

c) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VIII) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy

60



R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű termék nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját redukciós reakciónak tesszük ki, vagy

d) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IX) általános képletű vegyületek előállítására – helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű termék a nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját katalitikusan hidrogénezzük, és kívánt esetben

e) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó R helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítővel bíró (X) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (IX) általános képletű vegyületet – adott esetben erős bázissal – a megfelelő anionná alakítunk, amelyet olyan reagenssel reagáltatunk, amely az R csoport bevitelére képes – R jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve a hidrogénatom jelentést –, vagy kívánt esetben

f) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó R helyén hidrogénatommal bíró (X) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott, de R jelentése hidrogénatom – egy (VIII) általános képletű vegyületet redukálunk,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet ásványi vagy szerves savval reagáltatva sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek, lehetséges racém, enantiomer és diasztereoizomer formáik és savakkal alkotott sóik előállítására, amelyekben E és G együtt (2), (3), (4) vagy (5) általános képletű csoportot alkot, a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű diamint – a képletben A, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű akrilsav-észterrel reagáltatunk – a képletben R<sub>3</sub> jelentése a tárgyi körben megadott – és a kapott (IV) általános képletű terméket – a képletben A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R és Y jelentése a tárgyi körben megadott, M jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom –, és a kapott (IB) általános képletű vegyületet – a képletben A, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> és Y jelentése a tárgyi körben megadott – gyűrűzárási reakciónak tesszük ki, majd kívánt esetben

– egy kapott, R helyettesítőként hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű termék – Y, A, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a tárgyi körben megadott

– nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját redukciós reakciónak tesszük ki,

– vagy a nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját katalitikusan hidrogénezzük, és kívánt esetben a katalitikus hidrogénezéssel nyert (IX) általános képletű vegyületet kívánt esetben erős bázissal a megfelelő anionná alakítjuk, amelyet ezután az R helyettesítő bevitelére szolgáló reagenssel reagáltatunk – R megadott, kivéve a hidrogénatom jelentést –,

– vagy egy kapott (VIII) általános képletű vegyületet redukálunk, és kívánt esetben bármely kapott terméket ásványi vagy szerves savval reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben E és G együttes jelentése (10) általános képletű csoport vagy (3) általános képletű tautomerje, (4) általános képletű csoport vagy (11) általános képletű csoport, és Y jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy olyan (V) általános képletű reagenst alkalmazunk, amelyben R jelentése hidrogénatom.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (IB) általános képletű vegyületek, savakkal alkotott sóik, minden lehetséges racém, enantiomer és diasztereoizomer formájuk előállítására – a képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A, R és Y jelentése az 1. igénypontban megadott –, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben A, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése az 1. igénypontban megadott, egy (III) általános képletű akrilsav-észterrel reagáltatunk, – a képletben R<sub>3</sub> jelentése az 1. igénypontban megadott, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R és Y jelentése az 1. igénypontban megadott, M jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom –, és kívánt esetben a kapott (IB) általános képletű vegyületet – ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – ásványi vagy szerves savval reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk, amelyben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> a közrezárt nitrogénatommal együtt egy pirrolidino-csoportot képez.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (B izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
[transz,(±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(2-metil)-1-(1-pirrolidinil)-metil/-propil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-metil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-3-etil-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-3-(2-propenil)-2-piperidinon (A izomer),  
etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil]/-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil/-amino]-propanoát,  
etil-(S)-3-[(benzo(b)tien-4-il)-acetil]/-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil/-amino]-propanoát,  
etil-(S)-3-[(4-trifluor-metil-fenil)-acetil]/-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil/-amino]-propanoát,

és ezek megfelelő sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagot – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal elegyítjük, és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, a 3. igénypont szerint előállított hatóanyagot vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként a 6. igénypontban megadott (I) általános képletű vegyületek valamelyikét, vagy ennek gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 16.)

10. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, összes lehetséges racém, enantiomer és diasztereoizomer formáik, valamint ásványi és szerves savakkal alkotott savaddíciós sóik előállítására – a képletben

E és G jelentése a következő:

– vagy E és G együtt egy (10) általános képletű csoportnak vagy ennek (3) általános képletű tautomerjének megfelelő vagy egy (4) vagy (11) általános képletű csoport, ahol

– Y jelentése adott esetben halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport vagy helyettesítetlen naftil- vagy benzo[b]tijenil-csoport, vagy

– E jelentése  $\text{CO}_2\text{R}_3$  csoport, ahol

–  $\text{R}_3$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

– G jelentése  $\text{CH}_2\text{Y}$  általános képletű csoport, ahol Y jelentése az előzőekben megadott;

– A jelentése 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy

egy (6) általános képletű csoport, ahol

– B jelentése fenil-, naftil vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

–  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  a közrezárt nitrogénatommal együtt pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, piperazino-, morfolino- vagy tiomorfolinocsoportot alkot –, *azzal jellemezve*, hogy

a) az olyan (IB) általános képletű vegyületek előállítására ahol R jelentése hidrogénatom – a képletben Y,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  és  $\text{R}_3$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (II) általános képletű diamint, amelyben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott, egy (III) általános képletű akrilsav-észterrel reagáltatunk – a képletben  $\text{R}_3$  jelentése a tárgyi körben megadott –, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet – amelyben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R jelentése hidrogénatom, Y jelentése a tárgyi körben

megadott és M jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom –, és kívánt esetben

b) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó, R helyén hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületek előállítására – a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott – egy R helyén hidrogénatomot tartalmazó (IB) általános képletű vegyületen gyűrűzárást hajtunk végre,

majd kívánt esetben

c) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VIII) általános képletű vegyületek előállítására – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – egy R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó, a (VII) általános képletű termék nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját redukciós reakciónak tesszük ki és kívánt esetben

d) az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IX) általános képletű vegyületek előállítására, egy (VIII) általános képletű vegyületet redukálunk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet ásványi vagy szerves savval reagáltatva sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)

11. A 10. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek, lehetséges racém, enantiomer és diasztereoizomer formáik és savakkal alkotott sóik előállítására, amelyekben E és G együtt (10), (3), (4) vagy (11) általános képletű csoportot alkot, a többi helyettesítő jelentése a 10. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű diamint – a képletben A,  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű akrilsav-észterrel reagáltatunk – a képletben  $\text{R}_3$  jelentése a tárgyi körben megadott – és a kapott (IV) általános képletű terméket – a képletben A,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  és  $\text{R}_3$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R jelentése hidrogénatom, Y jelentése a tárgyi körben megadott, M jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom –, és a kapott (IB) általános képletű vegyületet – a képletben R jelentése hidrogénatom, A,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  és Y jelentése a tárgyi körben megadott – gyűrűzárási reakciónak tesszük ki, majd kívánt esetben

– egy kapott, R helyettesítőként hidrogénatomot tartalmazó (VII) általános képletű termék – Y, A,  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  jelentése a tárgyi körben megadott – nitrogénatomhoz képest gamma-helyzetű oxo funkciós csoportját redukciós reakciónak tesszük ki, és kívánt esetben a kapott (VIII) általános képletű vegyületet tovább reagáltatjuk, és kívánt esetben bármely kapott terméket ásványi vagy szerves savval reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)

12. A 10. igénypont szerinti eljárás az (IB) általános képletű vegyületek, savakkal alkotott sóik, minden lehetséges racém, enantiomer és diasztereoizomer formájuk előállítására – a képletben R jelentése hidrogénatom,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ , A, és Y jelentése a 10. igénypontban megadott –, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben A,  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  jelentése a 10. igénypontban megadott, egy (III) általános képletű

akrilsav-észterrel reagáltatunk, a képletben R<sub>3</sub> jelentése a 10. igénypontban megadott, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletben R jelentése hidrogénatom, Y jelentése a 10. igénypontban megadott, M jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom –, és kívánt esetben a kapott (IB) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése hidrogénatom, a többi helyettesítő jelentése a 10. igénypontban megadott – ásványi vagy szerves savval reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)

13. A 10–12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk, amelyben R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> a közrezárt nitrogénatommal együtt egy olyan a 10. igénypontban megnevezett heterogyűrűt képeznek, amely egy második nitrogénatomot is tartalmaz.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)

14. A 10. igénypont szerinti eljárás

(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (B izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
[transz,(±)]-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[2-(1-pirrolidinil)-ciklohexil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(2-metil)-1-(1-pirrolidinil)-metil]-propil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(benzo(b)tien-4-il)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-2-piperidinon (A izomer),  
(1S)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil]-3-(2-propenil)-2-piperidinon (A izomer),

etil-(S)-3-[(3,4-diklór-fenil)-acetil]-/1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát,  
etil-(S)-3-[(benzo(b)tien-4-il)-acetil]-/1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát,  
5 etil-(S)-3-[(4-trifluor-metil-fenil)-acetil]-/1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-etil-amino]-propanoát,  
és ezek megfelelő sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.

10 (Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)

15. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, a 10. igénypont szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagot – a képletben a helyettesítők jelentése a 10. igénypontban megadott – vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal elegyítjük, és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

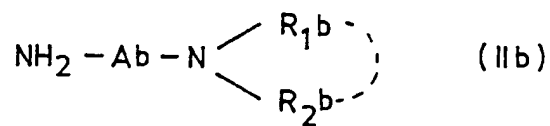
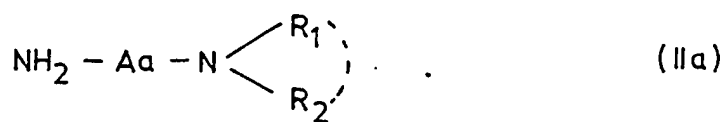
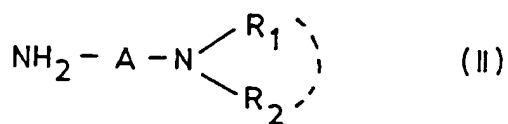
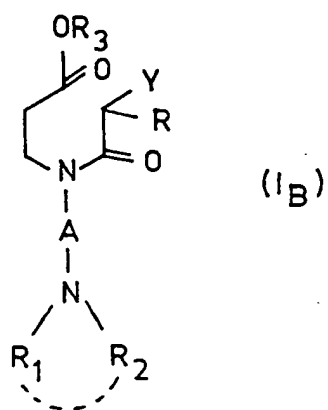
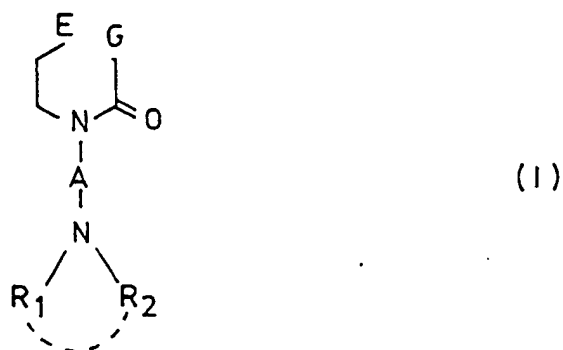
(Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)

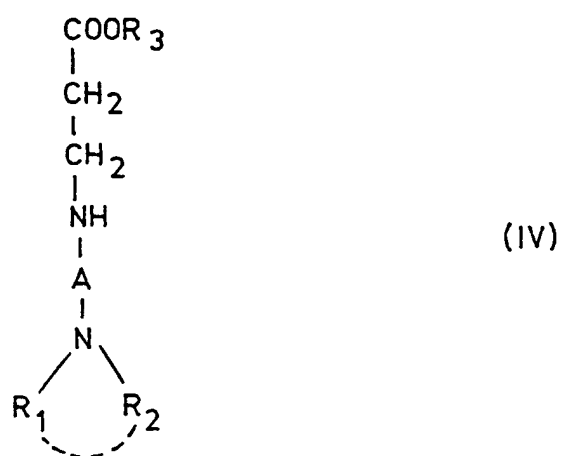
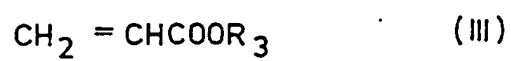
20 16. A 15. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, a 12. igénypont szerint előállított hatóanyagot – a képletben a helyettesítők jelentése a 12. igénypontban megadott – vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját alkalmazzuk.

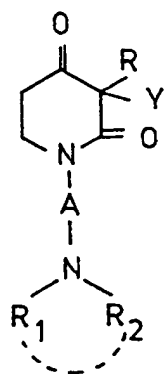
25 (Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)

17. A 15. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 14. igénypontban megadott (I) általános képletű vegyületek valamelyikét, vagy ennek gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját alkalmazzuk.

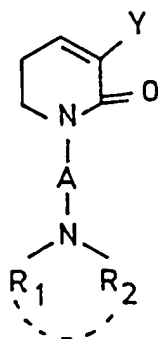
30 (Elsőbbsége: 1989. 10. 17.)



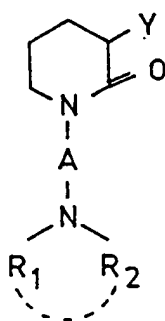




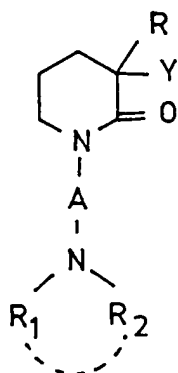
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

